

ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ НЕКОТОРЫХ АКТУАЛЬНЫХ ВРОЖДЕННЫХ (ВНУТРИУТРОБНЫХ) ИНФЕКЦИЙ

С.Х. Куюмчян¹, В.В. Васильев^{1,2}, Н.П. Алексеева³

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

² Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Risk factors and prognosis of some actual congenital infections

S.Kh. Kuyumch'yan¹, V.V. Vasil'ev^{1,2}, N.P. Alekseeva³

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

² Science Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russia

³ First Saint Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: моделирование риска развития врожденных инфекций (ВИ) на основе комплексной оценки результатов лабораторного мониторинга беременных и детей первого года жизни.

Материалы и методы: обследовано 92 беременных женщины и 41 родившийся у них ребенок. Обследование беременных включало сбор стандартных анамнестических данных и комплекс лабораторно-диагностических мероприятий, направленных на выявление маркеров вируса краснухи, токсоплазмоза, герпес-вируса, цитомегаловируса, парвовируса B19V, хламидийной инфекции, микоплазмоза, уреаплазмоза, оценку состояния слизистой родовых путей в первом, втором и третьем триместрах. Динамическое наблюдение детей участниц исследования выполнено на базе НИИДИ и включало оценку соматического и неврологического статуса, иммуноферментный анализ сывороток крови на маркеры ВИ, молекулярно-генетические исследования крови.

Результаты: с помощью методов дискриминантного и регулируемого дискриминантного анализа выявлены две группы факторов, в совокупности значимо влияющих на развитие ВИ безотносительно ее этиологии. Наибольший вес для прогноза врожденных инфекций имели иммунный статус беременной по герпесу и появление антител класса IgM к вирусу простого герпеса в третьем исследовании, лабораторные маркеры парвовирусной инфекции. Создана прогностическая модель с точностью прогнозирования риска развития ВИ 92 % и 94 % (при трехкратном обследовании). Показано, что прогностическая модель по результатам двукратного и однократного обследования имеет значительно меньшую точность — 85 %.

Заключение: для эффективного прогнозирования вероятности развития у новорожденного ВИ необходимо обследование беременной на их маркеры в каждом триместре. Достоверная взаимосвязь с диагнозом ВИ у ребенка доказана только для совокупности факторов, объединенных в группы с учетом их статистической значимости, что подтверждает необходимость комплексного дина-

Abstract

Purpose: modeling the risk of congenital infections (CI) based on a comprehensive assessment of the results of laboratory monitoring of pregnant women and infants.

Materials and techniques: The study involved 92 pregnant women and 41 children born to them. A survey of pregnant women included the collection of standard anamnestic data and a set of laboratory diagnostic measures to identify markers of rubella, toxoplasmosis, herpes virus, cytomegalovirus, parvovirus B19V, chlamydia, mycoplasma, ureaplasma, assessment of the mucosa of the cervix in the first, second and third trimesters. Dynamic observation of children participating in the study included an assessment of somatic and neurological status, enzyme-linked immunosorbent assay of blood serum for CI markers, molecular-genetic studies of blood.

Results: using the methods of discriminant and regulate discriminant analysis, two groups of aggregated factors identified as having a significant impact on the development of CI, regardless of its etiology. The greatest weight for the prediction of congenital infections were immune status of pregnant towards herpes and the appearance of IgM antibodies to herpes simplex virus in the third study, laboratory markers of parvovirus infection. The predictive model created has accuracy of 92 % and 94 % (at three surveys) for prognosis of CI's risks. It is shown that the predictive model based on the results of double and single survey is considerably less accurate — 85 %.

Conclusion: It is necessary for pregnant to be examined for CI's markers in each trimester for effective prediction of probability of a CI. Reliable relationship with congenital infections was proved only to a combination of factors, combined into groups based on their statistical significance, confirming the need for an integrated dynamic examination of pregnant women. The high incidence of laboratory markers of parvovirus infection demonstrates the need for the inclusion of the infectious pathology in the list of pregnant mandatory screening.

мического обследования беременной женщины. Высокая частота выявления лабораторных маркеров парвовирусной инфекции свидетельствует о необходимости включения данной инфекционной патологии в перечень обязательного скрининга беременной.

Ключевые слова: врожденные инфекции, внутриутробные, беременность, маркеры, новорожденные.

Введение

Понятие «Врожденные инфекции» (далее — ВИ) впервые было сформулировано ВОЗ в 1971 г. в виде термина «TORCH-комплекс», включавшего в себя четыре заболевания новорожденных (to — токсоплазмоз, r — рубелла (краснуха), c — цитомегаловирус, h — инфекция вирусом простого герпеса). Впоследствии достижения в области диагностики и этиологической верификации инфекционных заболеваний привели к расширению этого понятия: под аббревиатурой «О» («other» англ. — другой, дополнительный) в термин включены вирусные гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция, листериоз, парвовирусная инфекция, энтеровирусные заболевания, хламидии (*Chlamydia trachomatis*), некоторые представители семейства *Mycoplasmataceae* (*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*), целый ряд других инфекционных агентов.

Частота встречаемости различных ВИ варьирует, по данным различных источников, от 0,2 до 10% и выше от числа живорожденных детей в зависимости от изучаемой популяции и применяемых методов [1 — 4]. Сохраняется актуальность проблемы, связанная с риском фетоинfantильных потерь, развитием широкого спектра патологических состояний у детей в раннем неонатальном периоде, вплоть до инвалидизации, а также латентных форм врожденных инфекций, реактивация которых в более поздние сроки также приводит к существенному ухудшению качества жизни детей [5].

Развитие врожденной патологии плода и новорожденного неразрывно связано с наличием инфекционного агента в организме матери, что обуславливает необходимость оценки состояния здоровья женщины во время беременности, а также на этапе ее планирования с целью выявления потенциальной угрозы трансмиссии инфекционных агентов от матери к ее будущему ребенку.

Факторы риска развития врожденных инфекций описаны множеством авторов и чаще включают общие понятия: отягощенный соматический, акушерско-гинекологический и инфекционный анамнез, воспалительные заболевания урогенитального тракта у матери, неблагоприятное течение беременности (тяжелые гестозы, угроза прерывания, патологическое состояние маточно-плацентарного барьера, инфекционные заболевания) и др. [4, 6, 7].

Key words: congenital infections, intrauterine, pregnancy, markers, newborns.

Однако в практической работе врача данный подход не позволяет дать квалифицированную и точную оценку потенциальному риску развития врожденной инфекционной патологии без учета лабораторных маркеров ВИ.

Основу диагностики рисков развития ВИ у женщин и новорожденных составляют различные методы лабораторной идентификации маркеров инфекционных заболеваний (серологические, молекулярные, культуральные), многие из которых доступны для широкого применения в практике лечащего врача, однако требуют не только своевременного и грамотного использования, но и квалифицированной интерпретации полученных результатов [8].

Цель исследования — моделирование риска развития ВИ на основе комплексной оценки результатов лабораторного обследования беременных.

Материалы и методы

В исследование были включены 92 беременных женщины в возрасте от 18 до 32 лет без тяжелой соматической и акушерско-гинекологической патологии со сроком гестации до 12 недель. У каждой женщины было получено добровольное согласие на участие. Дизайн исследования предполагал сбор стандартных анамнестических данных и комплекс лабораторно-диагностических мероприятий, направленных на выявление маркеров вируса краснухи, токсоплазмоза, герпес-вируса, цитомегаловируса, парвовируса B19V, хламидийной инфекции, микоплазмоза, уреоплазмоза, оценку состояния слизистой родовых путей.

Комплексное обследование выполнялось трёхкратно: в первом, втором и третьем триместрах вне зависимости от результатов рутинного обследования, предусмотренного порядком ведения беременных в условиях женской консультации [9]. Биологический материал от беременных получали на базе женской консультации Санкт-Петербурга. Комплекс лабораторных исследований выполнен на базе лабораторно-диагностических отделений НИИ детских инфекций (далее — НИИДИ). Также дизайн исследования предполагал патолого-анатомическое и иммуногистохимическое изучение последа, серологическое и молекулярно-генетическое исследование пуповинной крови.

На базе НИИДИ осуществлялось динамическое наблюдение 41 ребенка участниц исследования в возрасте от 1 до 6 месяцев. Обследование детей включало оценку соматического и неврологического статуса педиатром и неврологом, иммуноферментный анализ сывороток крови на маркеры ВИ.

Для качественного и количественного определения иммуноглобулинов классов М и G к вирусам простого герпеса 1\2 типов, краснухи, цитомегаловирусу, парвовирусу В19, токсоплазме (у беременных — трижды за время беременности, в пуповинной крови — однократно, у ребенка на первом году жизни — как минимум дважды, в 1 — 2 мес. и в 5 — 6 мес.) использовали иммуноферментный анализ сывороток крови с применением диагностикомов ЗАО «Вектор-Бест», (Россия), для парвовируса В19V — фирмы R-Biopharm AG (Германия).

Определяли индекс авидности иммуноглобулинов класса G к токсоплазме, цитомегаловирусу, вирусам простого герпеса 1\2 типов, краснухи у беременных трёхкратно, в пуповинной крови однократно, у детей минимум дважды (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Оценка морфофункционального состояния слизистых влагалища и цервикального канала у беременных в каждом триместре включала: цитобактериоскопическое исследование бранш-мазков, окрашенных по Романовскому — Гимзе и Граму, проведение количественного культурального посева секрета слизистых влагалища и цервикального канала на элективные и селективные питательные среды с целью выделения возбудителя, идентификации, определения чувствительности к антибактериальным препаратам с использованием анализатора «Vitec 2» и масс-спектрометрии, определение уровня местного неспецифического секреторного IgA, а также постановку РИФ (реакции иммунофлюоресценции) для выявления в секрете цервикального канала антигенов *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma hominis* с использованием наборов фирмы «ЭКОлаб» соответственно: диагностикомов «ЭКОлаб-Хлами-Флюороген» и «ЭКОлаб-Мико-гомис-Флюороген»).

Молекулярно-генетический анализ методом полимеразной цепной реакции (далее — ПЦР)

использовали для выявления в мазках слизистой цервикального канала *Ureaplasma spp.*, *Chlamydia trachomatis/Ureaplasma* (Parvum и Urealyticum)/*Mycoplasma genitalium /Mycoplasma hominis* (набор реагентов для одновременного выявления ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma* (видов Parvum и Urealyticum) и *Mycoplasma hominis* в клиническом материале методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс®, ИнтерЛабСервис, Россия) цитомегаловируса в сыворотке крови беременных трижды и детей (набор реагентов для выявления ДНК цитомегаловируса человека в клиническом материале методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией АмплиСенс® CMV-FL ИнтерЛабСервис, Россия), парвовируса в сыворотке крови беременных (трёхкратно) и детей (набор реагентов для амплификации ДНК Parvovirus B19V (АмплиСенс® Parvovirus B19 — FL вариант FRT)).

Для статистической обработки данных использовали среду статистических вычислений R, пакет Statistica 7.0, приложение Excel.

Результаты и обсуждение

В результате динамического наблюдения и клинико-лабораторного обследования среди 41 ребенка, родившегося от участниц исследования, у 8 детей установлен диагноз «Врожденная инфекция». Этиология заболеваний верифицирована во всех случаях: пятеро детей с врожденной ЦВМИ, один с врожденным кандидозом и двое с сочетанной ЦМВ- и ВПГ-инфекцией.

В связи с различной чувствительностью тест-систем для унифицирования оценки специфического иммунного статуса беременных по отношению к изучаемым возбудителям, количественные значения иммуноглобулинов были трансформированы в качественные характеристики с учетом известного спектра обнаруживаемых антител на разных стадиях инфекционного процесса [10] (табл. 1).

С учетом данных таблицы 1, все участницы были распределены на четыре группы по отношению к каждой изучаемой инфекции (табл. 2).

Таблица 1

Распределение беременных по стадиям инфекционного процесса в зависимости от спектра выявленных антител

Группа	I триместр		II триместр		III триместр	
	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG
Неиммунные	—	—	—	—	—	—
Иммунные	—	+	—	+	—	+
Острая инфекция	—/+	—	—/+	—/+	—/+	—/+
Реактивация ранее приобретенной инфекции	—/+	+	—/+	+	—/+	+

Таблица 2

Ранжирование статуса беременных

Статус беременной (табл. 1)	Ранг
Неиммунные	0
Иммунные	1
Острая инфекция	2
Реактивация ранее приобретенной инфекции	3

С помощью методов дискриминантного и регулируемого дискриминантного анализа с перебором всевозможных комбинаций 4 – 5 признаков получили две группы факторов, в совокупности значимо влияющих на развитие ВИ у ребенка, безотносительно к ее этиологии.

В первую группу включены пять факторов (табл. 3).

Таблица 3

Первая группа факторов риска при трёхкратном обследовании

ЦМВ IgG2	Иммуноглобулины IgG к цитомегаловирусу во втором исследовании качественно
ВПГ IgG1	Антитела класса IgG к вирусу простого герпеса в первом исследовании качественно
ИС ВПГ	Иммунный статус беременной по герпесу (см. табл. 2) при трёхкратном обследовании
ПЦР В19V	Обнаружение генома парвовируса в сыворотке крови беременной при трёхкратном обследовании
ЦМВ церв	Обнаружение признаков активной ЦМВ в мазках из цервикального канала

С учетом факторов первой группы построили дискриминантную функцию следующего вида:

$DF1 = 1,25 \times \text{ЦМВ IgG2} - 2,61 \times \text{ВПГ IgG1} + 2,8 \times \text{ИС ВПГ} + 1,65 \times \text{ПЦР В19V} + 2,65 \times \text{ЦМВ церв}$. (здесь и далее – коэффициенты умножаются на ранг статуса беременной, исходя из данных таблицы 2).

При этом достоверность данной прогностической модели для DF1 составила 94%. Иными словами, при наличии данных признаков у беременной в 94% случаев возможно спрогнозировать развитие ВИ у новорожденного.

Во вторую группу факторов для построения дискриминантной функции включены 9 признаков (табл. 4)

Созданная дискриминантная функция имеет следующий вид:

$DF2 = 0,02 \times \text{Rub IgG2} - 0,004 \times \text{Rub IgG1} + 0,02 \times \text{Rub IgG3} + 4,3 \times \text{ВПГ IgM3} + 0,97 \times \text{В19V IgG3} + 2,5 \times \text{ПЦР ЦМВ церв} + 1,2 \times \text{ПЦР Ур церв} + 0,9 \times \text{ЦМВ IgM1} + 0,3 \times \text{ЦМВ IgM2}$

Таблица 4

Вторая группа факторов риска при трёхкратном обследовании

RubIgG1	Антитела класса IgG к вирусу краснухи в 1 исследовании качественно
RubIgG2	Антитела класса IgG к вирусу краснухи во 2 исследовании качественно
RubIgG3	Антитела класса IgG к вирусу краснухи в 3 исследовании качественно
ВПГ IgM3	Антитела класса IgM к HSV в 3 исследовании качественно
В19V IgG3	Антитела класса IgG к парвовирусу в 3 исследовании качественно
ПЦР ЦМВ церв	Обнаружение генома CMV в цервикальном канале методом ПЦР при трехкратном исследовании
ПЦР Ур церв	Обнаружение генома уреоплазмы в цервикальном канале методом ПЦР при трехкратном исследовании
ЦМВ IgM1	Антитела класса IgM к CMV в 1 исследовании качественно
ЦМВ IgM2	Антитела класса IgM к CMV во 2 исследовании качественно

Точность прогностической модели для DF2 составила 92%.

Построение графической модели (рис. 1) с использованием полученных дискриминантных функций наглядно демонстрирует различия по значению DF у беременных, родивших здоровых детей (синий цвет), и беременных, у детей которых выявлены ВИ ВУИ (красный).

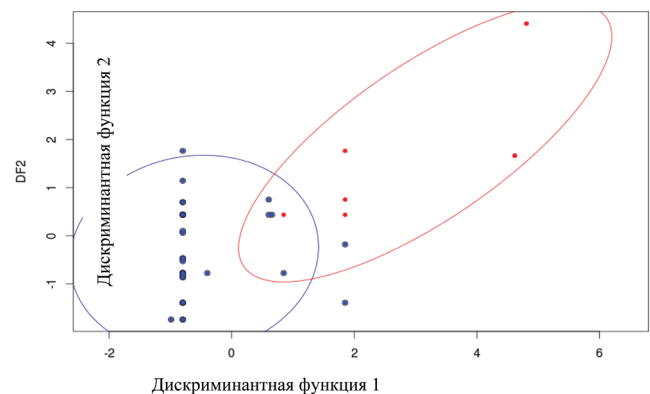


Рис. 1. Распределение обследованных новорожденных по группам «без диагноза ВИ» (синий) и «диагноз ВИ» (красный) при расчете величины DF1 и DF2. (n = 41)

Таким образом, применение совокупности признаков, полученных по результатам лабораторного обследования беременной, позволяет спрогнозировать вероятность развития ВИ у ребенка с помощью полученной прогностической модели.

Таблица 6

Факторы риска при однократном обследовании беременных

ПЦР В19V	Обнаружение генома парвовируса в крови при первичном обследовании
ЦМВ церв	Обнаружение ЦМВ в мазках из цервикального канала методом РИФ при первичном обследовании
Гардн церв	Обнаружение гарднереллы в мазках из цервикального канала при первичном обследовании
ЦМВ IgM1	Антитела класса IgM к CMV при первичном обследовании

В группе факторов, использованных для построения дискриминантных функций, наибольший вес имели иммунный статус беременной по герпесу (для DF1) и появление антител класса IgM к вирусу простого герпеса в третьем исследовании (для DF2). То есть наличие у беременной признаков острого инфицирования или обострения хронической ВПГ-инфекции к третьему исследованию существенно увеличивало риск попадания ребенка в группу детей с ВИ.

В случае острого инфицирования или активации латентной ВПГ-инфекции у беременной вероятность рождения больного ребенка составила 0,097 (четыре случая из 41) при $p = 0,0007244$.

Для получения DF1 и DF2 были использованы результаты трехкратного обследования беременных в каждом триместре, однако на практике в условиях женской консультации врач чаще всего располагает однократным или двукратным обследованием. Поэтому на основании результатов двукратного и однократного обследования были получены дискриминантные функции DF3 и DF4 с вероятностью правильной классификации 85%.

В ходе анализа данных двукратного обследования, для построения DF3 была получена следующая группа признаков (табл. 5), совокупность которых оказывала наибольшее влияние на развитие ВИ у ребенка.

Таблица 5

Факторы риска при двукратном обследовании беременных

ИС ВПГ	Иммунный статус беременной по герпесу при двукратном обследовании
ЦМВ церв	Обнаружение признаков активной ЦМВ в мазках из цервикального канала при двукратном обследовании
Трихомон	Обнаружение трихомонады в мазках при двукратном обследовании при двукратном обследовании
ИС токс	Иммунный статус беременной по токсоплазмозу при двукратном обследовании

Для построения DF4 была получена следующая совокупность признаков по результатам однократного обследования беременных при первичном обращении (табл. 6).

На графике (рис. 2) видно, что области проекции здоровых детей (синий) и детей с диагнозом ВИ (красный) более значительно наслаиваются друг на друга (что позволяет классифицировать только здоровых или только больных детей). К тому же целый ряд клинических случаев вообще не поддается классификации (синие точки за пределами окружностей).

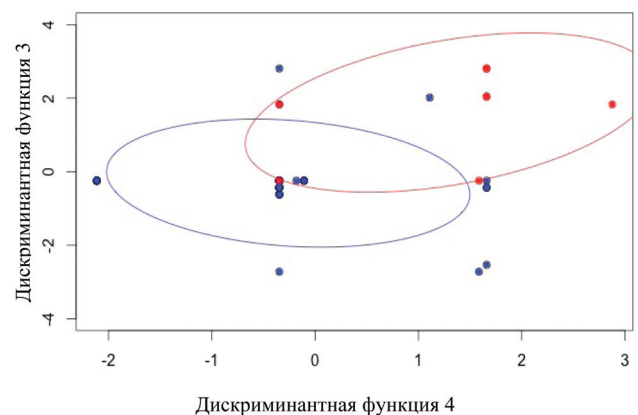


Рис. 2. Распределение обследованных новорожденных по группам «без диагноза ВИ» (синий) и «диагноз ВИ» (красный) при расчете величины DF3 и DF4 ($n = 41$)

Таким образом, использование функций, полученных только при однократном или двукратном обследовании, не позволяет построить эффективную прогностическую модель.

В группу факторов, использованных для построения наиболее эффективных дискриминантных функций DF1 и DF2, не вошли серологические маркеры токсоплазмоза, что связано с успешным применением схемы медикаментозной профилактики врожденного токсоплазмоза.

Среди 92 участниц исследования было диагностировано 3 случая ($3,2\% \pm 1,8\%$) первичного заражения токсоплазмами во время беременности, все женщины получали стандартное лечение рогамицином для профилактики развития врожденного токсоплазмоза. У детей не выявлено ни одного случая врожденного токсоплазмоза.

Лабораторные маркеры парвовирусной инфекции — обнаружение генома парвовируса В19V в сыворотке крови беременной и антител класса IgG — вошли в группу факторов, влияющих на развитие ВИ у детей. У 9 ($9,7\% \pm 3,0\%$) беременных

выявлены лабораторные признаки острой парвовирусной инфекции, сопровождавшиеся у одной из женщин признаками неиммунной водянки плода (по данным УЗИ плода во втором триместре). Однако среди обследованных детей не зафиксировано случаев трансплацентарной передачи с дальнейшим развитием последствий врожденной парвовирусной инфекции.

Показана значимость диагностики возбудителей ЦМВИ, уреаплазмоза в слизистой родовых путей методами ПЦР (для уреаплазмоза и ЦМВИ) и реакции иммунофлюоресценции (для ЦМВИ).

Отсутствие среди значимых факторов маркеров хламидиоза, вероятно, связано с наличием отработанной и успешно применяемой на практике схемы лечения хламидиоза у беременных, что подтверждается тем, что среди обследованных детей случаев врожденного хламидиоза не зафиксировано, несмотря на тот факт, что признаки активной хламидийной инфекции выявлены у 24 (26% ± 4,6%) беременных.

Интересно, что к числу значимых факторов при одно- и двукратном обследовании статистическая программа отнесла результаты обследования на гарднереллы и трихомонады. По нашему мнению, это связано с тем, что данные возбудители явно характеризуют «микробиологическое неблагополучие» родовых путей, и их обнаружение действительно имеет прогностическое значение. Проводимая терапия обеспечивает в большинстве случаев санацию родовых путей от этих микроорганизмов в третьем триместре беременности, в связи с чем при трехкратном обследовании беременной значение этих микроорганизмов для прогноза риска ВИ утрачивается.

Оценка значимых факторов риска показывает низкое прогностическое значение выявления специфических IgG к вирусу краснухи (коэффициент не превышает 0,02) при любой кратности обследования. Это обусловлено, вероятно, тем, что большинство беременных изначально серопозитивны, случаев реактивации вируса не существует, а реинфекция наблюдается крайне редко (на нашем материале — 1 случай).

Следует отметить, что на имеющемся материале не удалось выявить единственного отдельного фактора, значимо влияющего на вероятность развития ВИ, в связи с чем рассматривалось только совокупное влияние группы наиболее значимых факторов.

Обращает на себя внимание то, что на данной когорте обследуемых не удалось показать достоверную взаимосвязь исследуемых факторов риска у беременных с этиологией ВИ. Это может быть объяснено ограниченным количеством детей с ВИ. С другой стороны, учитывая этиологическую привязку факторов риска, в ситуации, когда ВИ

прогнозируется, ее вероятная этиология косвенно может быть оценена по имеющимся факторам (например, положительная ПЦР) и величине их коэффициентов (чем выше значение, тем более вероятно, что эта этиология ВИ).

Выводы

1. Прогностическая модель из двух дискриминантных функций, построенная по результатам трёхкратного обследования беременных, имеет существенно более высокую прогностическую способность (94%) по сравнению с прогностической моделью на основе результатов двукратного и однократного обследования беременных (85%).

2. Для эффективного прогнозирования вероятности развития у новорожденного ВИ необходимо трехкратное обследование беременной на маркеры ВИ в каждом триместре.

3. В группе факторов, использованных для построения дискриминантных функций, наибольший вес имели иммунный статус беременной по герпесу и появление антител класса IgM к вирусу простого герпеса в третьем исследовании.

4. В группу факторов, использованных для построения модели с высокой прогностической способностью (94%), вошли лабораторные маркеры парвовирусной инфекции (обнаружение генома парвовируса B19V в сыворотке крови беременной и антител класса IgG), что свидетельствует о необходимости включения данной инфекционной патологии в перечень обязательного скрининга беременной.

5. В ходе анализа полученных данных не удалось выявить ни одного фактора, имеющего самостоятельное влияние на появление диагноза ВИ у новорожденного. Только для совокупности факторов, объединенных в группы с учетом их статистической значимости, была выявлена достоверная взаимосвязь с диагнозом ВИ у ребенка, что также подтверждает необходимость комплексного динамического обследования беременной женщины.

Литература

1. Bialas, K.M. Perinatal cytomegalovirus and varicella zoster virus infections: epidemiology, prevention and treatment / Bialas K.M., Swamy G.K., Permar S.R. // Clin Perinatol. — 2015. — Vol. 42, № 1. — P. 61-75.
2. Bristow, B.N. Congenital Cytomegalovirus Mortality in the United States, 1990–2006 / Bristow B.N., O'Keefe K.A., Shafir S.C., Sorvillo F. J. // PLoS Negl Trop Dis. 2011 April; 5(4), доступ по адресу <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3082510/>.
3. Halonen, S.K. Toxoplasmosis / Halonen S.K., Weiss L.M. // Handb. Clin. Neurol. — 2013. — Vol. 114. — P.125-145.
4. Заплатников, А.Л. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика / А.Л. Заплатников, Л.А. Коровина, М.Ю. Корнеева, А.В. Чебуркин // Медицина неотложных состояний. — 2013. — Т. 1, № 48. — С. 25–33.

5. Васильев, В.В. Диагностика и прогнозирование некоторых врожденных инфекций в системе «беременная-плод-ребенок первого года жизни» / В.В. Васильев [и др.] // Росс. вестн. перинатол. и педиатр. — 2013. — Т. 58, № 3. — С. 92–97.

6. Внутриутробная инфекция. Ведение беременности, родов и послеродового периода : учебн. пособие / И.С. Сидорова, И.О. Макаров, Н.А. Матвиенко. — М.: МЕДпресс-информ, 2012. — 160 с.

7. Sampedro M.A. Diagnosis of congenital infection / Sampedro M.A., Martinez L.A., Teatino P.M., Rodriguez-Granger J. // Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. — 2011. — Vol. 29, Suppl 5. — P. 15-20.

8. Васильев, В.В. Диагностика и профилактика врожденных инфекций: современное состояние и перспективы / В.В. Васильев // Сб. трудов IV Санкт-Петербургского конгресса «Профессиональное образование, наука, инновации в XXI веке». — СПб, 18–19.11.2010. — С. 123–127.

9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. N 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»» [Электронный ресурс]. Доступ <http://www.rosminzdrav.ru/documents/5828-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012g-572n>.

10. Лабораторная диагностика внутриутробных инфекций: методические рекомендации / А.В. Семенов, С.С. Васькова. — СПб.: 2008. — 79 с.

References

1. Bialas K.M. Perinatal cytomegalovirus and varicella zoster virus infections: epidemiology, prevention and treatment / Bialas K.M., Swamy G.K., Permar S.R. // Clin Perinatol. — 2015. — Vol. 42, № 1. — P. 61-75.

2. Bristow B.N. Congenital Cytomegalovirus Mortality in the United States, 1990–2006 / Bristow B.N., O'Keefe K.A., Shafir S.C., Sorvillo F. J. // PLoS Negl Trop Dis. 2011 April; 5(4), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3082510/>.

3. Halonen S.K. Toxoplasmosis / Halonen S.K., Weiss L.M. // Handb. Clin. Neurol. — 2013. — Vol. 114. — P.125-145.

4. Zaplatnikov A.L., Korovina L.A., Korneeva M.Yu., Cheburkin A.V. // Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy. — 2013. — Vol. 1, № 48. — P. 25-33 (in Russian).

5. Vasil'ev V.V. Skripchenko N.V., Romanova E.S., Ushakova G.M. et al. // Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. — 2013. — Vol. 58, № 3. — P. 92-97 (in Russian).

6. Sidorova I.S., Makarov I.O., Matvienko N.A. Intrauterine infection: Pregnancy, childbirth and the postpartum period — Moscow. — MEDpress-inform; 2012 (in Russian).

7. Sampedro M.A. Diagnosis of congenital infection / Sampedro M.A., Martinez L.A., Teatino P.M., Rodriguez-Granger J. // Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. — 2011. — Vol. 29, Suppl 5. — P. 15-20.

8. Vasil'ev V.V. Diagnostika i profilaktika vrozhdennykh infektsiy: sovremennoe sostoyanie i perspektivy [Diagnosis and prevention of congenital infections: current situation and prospects]. In: Sb. trudov IV Sankt-Peterburgskogo kongressa «Professional'noe obrazovanie, nauka, innovatsii v XXI veke» [Proceedings of the IV St. Petersburg congress «Professional education, science and innovation in the XXI century»]. — St. Petersburg; 18-19.11.2010. P.123-127 (in Russian).

9. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 1 noyabrya 2012 g. N 572n «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoy pomoshchi po profilyu «akusherstvo i ginekologiya (za isklyucheniem ispol'zovaniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy)»» [Order of Ministry of Health of the Russian Federation from November 1, 2012 N 572n «On approval of medical care on the profile of Obstetrics and Gynecology (except for the use of assisted reproductive technologies)»] [Internet]. Available from: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/5828-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012g-572n>.

10. Semenov A.V., Vashukova S.S. Laboratory diagnosis of intrauterine infections: guidelines. St.Petersburg; 2008 (in Russian)

Авторский коллектив:

Куюмчян Софья Хигметовна — аспирант кафедры инфекционных болезней Северо-Западного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: 8(812)717-60-51, e-mail: sonya-shi@mail.ru

Васильев Валерий Викторович — профессор кафедры инфекционных болезней Северо-Западного медицинского университета им. И.И. Мечникова, руководитель отдела врожденной инфекционной патологии Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н.; тел.: 8(812)717-60-51, e-mail: Valerii.Vasilev@szgmu.ru

Алексеева Нина Петровна — заведующая лабораторией биомедицинской статистики отдела фармакоэпидемиологии и биомедицинской статистики института фармакологии им. А.В. Вальдмана Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова Минздрава России, к.ф.-м.н., тел.: 8(812)338-66-00